

# Der Stellenwert der Radiotherapie in der Behandlung von HIV-assozierten Lymphomen

## Abstract

**Fragestellung** Die Einführung der kombinierten antiretroviralen Therapie (HAART) zur Behandlung der Human Immunodeficiency Virus Infektion (HIV) brachte einen grossen Fortschritt für die Behandlung der AIDS-assozierten Non-Hodgkin-Lymphome (ARL, NHL) und erlaubte den Einsatz von standardisierten Chemotherapien mit kurativem Ansatz. Der Stellenwert der Radiotherapie (RT) in der Behandlung des ARL bleibt aber schlecht definiert. In dieser Arbeit wurde der Einfluss der RT auf Tumorkontrolle und Überleben bei Patienten mit ARL am Universitätsspital Zürich untersucht.

**Methodik** Von 1995 bis 2004 wurden alle 24 Patienten, die wegen einem ARL in der Klinik und Poliklinik der Radio-Onkologie des Universitätsspitals Zürich mit einer RT behandelt wurden in Bezug auf das Behandlungsergebnis analysiert. Mögliche Risikofaktoren, wie das Vorhandensein einer HAART, die immunologischen Parameter (CD-4-Zellen, Viruslast), das Stadium des NHL (Ann-Arbor-Stadium und Tumorlokalisation) wurden in Bezug auf den Behandlungserfolg mit RT untersucht. Der Effekt der RT wurde in Abhängigkeit der Tumorlokalisation [primäres ZNS-Lymphom: PCNSL vs Non- PCNSL], der Ansprechrate bezüglich vorgängiger Chemotherapie [komplette Remission (CR), partielles Ansprechen (PR) und progrediente Erkrankung (PD)], der RT-Dosis und RT-Fraktionierung untersucht. Die durchschnittliche initiale RT-Dosis wurde nach Normalisierung auf die biologische Equivalenzdosis (BED) ermittelt. Zur statistischen Analyse wurde eine Cox-Regression multivariate Analyse verwendet.

**Resultate** Das Gesamtüberleben war nach einem Jahr 65% und nach 5 Jahren 35%. Die durchschnittliche BED betrug 32 Gy pro Patient [7.8 - 47.2 Gy]. Die applizierte RT-Dosis hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (univariaten Analyse,  $p = 0.04$ ). Die Höhe der applizierten RT-Dosis wurde nicht durch die Lokalisation, bzw. die ZNS-Manifestation beeinflusst (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0.24$ ). In der schrittweisen multivariaten Analyse mit Berücksichtigung der signifikanten Beeinflussungsgrössen (Viruslast, HAART, Staging, ZNS und RT-Dosis) auf das Überleben stellen sich das Staging wie auch die RT-Dosis als signifikante Parameter heraus ( $p = 0.014$ , resp.  $p = 0.01$ ). Das Ansprechen der Erkrankung auf die Chemotherapie blieb potentiell prädiktiv für das Ansprechen mit RT (Chi-square  $p = 0.07$ ). Hingegen war eine Kontrolle des ARL nach suboptimalem Ansprechen auf die Chemotherapie (PD oder PR) in 11 von 15 Fällen (73%) möglich. In der Log-rank-Überlebensanalyse und der Analyse nach Cox waren neben der RT-Dosis eine HAART ( $p = 0.03$ ), eine tiefe Viruslast ( $p = 0.02$ ), ein lokalisiertes Stadium [Ann-Arbor-Staging I/II ( $p = 0.01$ )] und Lymphom ohne ZNS-Manifestation ( $p = 0.05$ ) mit längerem Überleben assoziiert. In der Subgruppe der PCNSL ergab sich ein Gesamtüberleben von 27% nach 1 Jahr. Die Ansprechrate der PCNSL betrug 64% im Sinne einer CR, beziehungsweise 36% im Sinne einer PR. Eine Verbesserung der neurologischen Symptomatik ergab sich bei 72,5% der Patienten.

**Schlussfolgerungen** Die antiretrovirale Behandlung der HIV-Erkrankung und Kontrolle der viralen Aktivität stellen einen Eckpfeiler der Therapie des ARL dar. In der vorliegenden Serie zeigte die RT in der Behandlung von ARL eine hohe Ansprechrate. Die RT kann im Sinne eines multimodalen Therapiekonzeptes zur langfristigen Kontrolle des ARL beitragen. Eine BED von  $>30$  Gy BED scheint mit besserem Überleben assoziiert zu sein und eine Dosis unter  $15 \times 2$  Gy nach Induktionstherapie mit Zytostatika kann nicht empfohlen werden. Bei ZNS-Lymphomen erlaubt die palliative RT und eine gute Symptomkontrolle.

Universitätsspital Zürich  
Departement Medizinische Radiologie  
Vorsteher: Prof. Dr. med. U.M. Lütolf  
Klinik und Poliklinik für Radio-Onkologie  
Direktor: Prof. Dr. med. U.M. Lütolf

---

Arbeit unter der Leitung von PD Dr. med. I. Ciernik

## **Der Stellenwert der Radiotherapie in der Behandlung von HIV- assoziierten Lymphomen**

### **INAUGURAL-DISSERTATION**

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät  
der Universität Zürich

vorgelegt von

**Mathias Andreas Dolder  
von Hauptwil-Gottshaus TG**

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. U.M. Lütolf  
Zürich 2007

# INHALTSVERZEICHNIS

1. ZUSAMMENFASSUNG	1
2. ABSTRACT	5
3. EINLEITUNG	7
3.1. WHO-LYMPHOM-KLASSIFIKATION	7
3.2. AIDS-ASSOZIIERTE NEOPLASIEN	7
3.3. AIDS-ASSOZIIERTE NON-HODGKIN-LYMPHOME (ARL)	9
3.3.1. Inzidenz und Prävalenz	9
3.3.2. Klassifikation der ARL	9
3.3.3. Klinische und Epidemiologische Merkmale	11
3.3.4. Tumorbilogie der HIV-assoziierten Lymphome	12
3.3.5. Risikofaktoren für die Entstehung von ARL	12
3.3.6. HIV-spezifische Therapie	13
4. PATIENTINNEN UND METHODE	15
4.1. PATIENTINNEN	15
4.1.1. NHL-Diagnose	15
4.1.2. NHL-Behandlung	16
4.1.3. HIV-Diagnose	16
4.1.4. HIV-Behandlung	16
4.1.5. Statistische Analysen	17
4.2. BEURTEILUNG DES THERAPIEERFOLGES	18
5. RESULTATE	19
5.1. PATIENTEN EIGENSCHAFTEN	19
5.2. HIV-SPEZIFISCHE EIGENSCHAFTEN UND HIV-BEHANDLUNG	22
5.2.1. ART und HAART	22
5.2.2. Rolle der CD4 T-Lymphozyten	22

5.2.3. Einfluss der Viruslast (VL)	23
5.3. LYMPHOM SPEZIFISCHE EIGENSCHAFTEN	23
5.4. LYMPHOM SPEZIFISCHE BEHANDLUNG	26
5.5. ZUSAMMENFASSUNG DER STATISTISCHEN ANALYSEN	29
5.5.1. Übersichtstabelle	29
5.5.2. Mann-Whitney-U-Test-Analysen	30
6. DISKUSSION	32
7. REFERENZEN	38
8. DANK UND WIDMUNG	43
9. LEBENSLAUF	44

# 1. ZUSAMMENFASSUNG

## ***Fragestellung***

Die Einführung der kombinierten antiretroviralen Therapie (HAART) zur Behandlung der Human Immunodeficiency Virus Infektion (HIV) brachte einen grossen Fortschritt für die Behandlung der AIDS-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphome (ARL, NHL) und erlaubte den Einsatz von standardisierten Chemotherapien mit kurativem Ansatz. Der Stellenwert der Radiotherapie (RT) in der Behandlung des ARL bleibt aber schlecht definiert. In dieser Arbeit wurde der Einfluss der RT auf Tumorkontrolle und Überleben bei Patienten mit ARL am Universitätsspital Zürich untersucht.

## ***Methodik***

Von 1995 bis 2004 wurden alle 24 Patienten, die wegen einem ARL in der Klinik und Poliklinik der Radio-Onkologie des Universitätsspitals Zürich mit einer RT behandelt wurden in Bezug auf das Behandlungsergebnis analysiert. Mögliche Risikofaktoren, wie das Vorhandensein einer HAART, die immunologischen Parameter (CD-4-Zellen, Viruslast), das Stadium des NHL (Ann-Arbor-Stadium und Tumorlokalisation) wurden in Bezug auf den Behandlungserfolg mit RT untersucht. Der Effekt der RT wurde in Abhängigkeit der Tumorlokalisation [primäres ZNS-Lymphom: PCNSL vs Non-PCNSL], der Ansprechrates bezüglich vorgängiger Chemotherapie [komplette Remission (CR), partielles Ansprechen (PR) und progrediente Erkrankung (PD)], der RT-Dosis und RT-Fraktionierung untersucht. Die durchschnittliche initiale RT-Dosis wurde nach Normalisierung auf die biologische Equivalenzdosis (BED) ermittelt. Zur statistischen Analyse wurde eine Cox-Regression multivariate Analyse verwendet.

## **Resultate**

Das Gesamtüberleben war nach einem Jahr 65% und nach 5 Jahren 35%. Die durchschnittliche BED betrug 32 Gy pro Patient [7.8 – 47.2 Gy]. Die applizierte RT-Dosis hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (univariaten Analyse,  $p = 0.04$ ). Die Höhe der applizierten RT-Dosis wurde nicht durch die Lokalisation, bzw. die ZNS-Manifestation beeinflusst (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0.24$ ). In der schrittweisen multivariaten Analyse mit Berücksichtigung der signifikanten Beeinflussungsgrößen (Viruslast, HAART, Staging, ZNS und RT-Dosis) auf das Überleben stellen sich das Staging wie auch die RT-Dosis als signifikante Parameter heraus ( $p = 0.014$ , resp.  $p = 0.01$ ). Das Ansprechen der Erkrankung auf die Chemotherapie blieb potentiell prädiktiv für das Ansprechen mit RT (Chi-square  $p = 0.07$ ). Hingegen war eine Kontrolle des ARL nach suboptimalem Ansprechen auf die Chemotherapie (PD oder PR) in 11 von 15 Fällen (73%) möglich. In der Log-rank-Überlebensanalyse und der Analyse nach Cox waren neben der RT-Dosis eine HAART ( $p = 0.03$ ), eine tiefe Viruslast ( $p = 0.02$ ), ein lokalisiertes Stadium [Ann Arbor-Staging I/II ( $p = 0.01$ )] und Lymphom ohne ZNS-Manifestation ( $p = 0.05$ ) mit längerem Überleben assoziiert. In der Subgruppe der PCNSL ergab sich ein Gesamtüberleben von 27% nach 1 Jahr. Die Ansprechrate der PCNSL betrug 64% im Sinne einer CR, beziehungsweise 36% im Sinne einer PR. Eine Verbesserung der neurologischen Symptomatik ergab sich bei 72,5% der Patienten.

## **Schlussfolgerungen**

Die antiretrovirale Behandlung der HIV-Erkrankung und Kontrolle der viralen Aktivität stellen einen Eckpfeiler der Therapie des ARL dar. In der vorliegenden Serie zeigte die RT in der Behandlung von ARL eine hohe Ansprechrate. Die RT kann im Sinne eines multimodalen Therapiekonzeptes zur langfristigen Kontrolle des ARL beitragen. Eine BED von  $>30$  Gy BED scheint mit besserem Überleben assoziiert zu sein und eine Dosis unter  $15 \times 2$  Gy nach Induktionstherapie mit Zytostatika kann nicht empfohlen werden. Bei ZNS-Lymphomen erlaubt die palliative RT und eine gute Symptomkontrolle.

## 2. ABSTRACT

### ***Background***

The introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) resulted in improvement of the treatment of AIDS-associated Non-Hodgkin-Lymphoma (ARL, NHL) in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV). Standard dose chemotherapy is usually tolerated well. However, the impact of radiotherapy (RT) is ill defined and is used sporadically. In our study, we investigated the influence of RT on tumor control and survival in patients with ARL.

### ***Material***

A retrospective study from 1995 until 2004 was preformed. During that period, 24 patients with ARL were treated with radiotherapy at the University Hospital of Zurich. HIV- and lymphoma-associated parameters, such as HAART, CD4 counts in the peripheral blood, viral load, and lymphoma stage were analyzed in respect of their influence on the outcome. The efficacy of RT was determined as a function of tumor localisation [primary CNS-lymphoma : PCNSL vs Non-PCNSL], response to prior chemotherapy [complete remission (CR), partial remission (PR) and progredient disease (PD)], dose of radiotherapy and fraction schedule. The initial administered dose was normalized to the biologically equivalent dose (BED). The statistical analysis was performed with multivariate analysis.

## **Results**

The overall survival in ARL after one year was 65% respectively 35% after 5 years. The mean BED amounted 32 Gy per patient [7.8 - 47.2 Gy]. The administered BED was associated with a significant higher overall survival (univariate analysis,  $p = 0.04$ ). The amount of the applicated RT-dose was not influenced by the localisation of lymphoma, respectively CNS-manifestation (Mann-Whitney-U-test,  $p = 0.24$ ). In consideration of the significant parameter (virusload, HAART, staging, CNS and RT-dose) both staging and RT-dose were associated with higher survival in multivariate analysis. Regarding RT, the response to the previous chemotherapy is a positive factor for the response after RT ( $p = 0.07$ ), even if not significant. Control of the disease after suboptimal chemotherapy (PR or PD) was possible in 11 of 15 patients (73%). Furthermore an established HAART ( $p = 0.03$ ), a low viral load ( $p = 0.02$ ), a limited stage [Ann-Arbor-Staging I/II ( $p = 0.01$ )] and lymphoma without CNS-manifestation ( $p = 0.05$ ) was associated with higher survival. Patients with lymphoma manifestation in CNS had an overall one year survival of 27%. The response rate in PCNSL in terms of CR was 64% respectively 36% in terms of PR. An improvement of the neurological symptoms could be seen in 72.5%.

## **Conclusions**

The cornerstone for ARL treatment is the antiretroviral therapy of HIV disease and control of the viral activity. In the present series, we found a high rate of response of ARL to RT particularly in patients with chemoresponsive disease. Consolidative RT can contribute to long term survival within a multimodal treatment strategy, similar to non-HIV-associated NHL. A BED > 30 Gy is associated with a higher survival treatment, doses of 15 x 2 Gy after induction-chemotherapy seem appropriate. A palliative RT permits a good control of symptoms.



### **3. EINLEITUNG**

#### **3.1. WHO-LYMPHOM-KLASSIFIKATION**

Die Lymphome gehören zu den Neoplasien des lymphatischen Systems. Die Tumoren entstehen in unterschiedlichen Differenzierungsstadien aus Zellen des Immunsystems. Dementsprechend gibt es ein breites Spektrum morphologischer, immunologischer und klinischer Befunde. Während früher die Leukämien (neoplastische Zellen im Blut) und die Lymphome (tumoröse Lymphknotenschwellung) getrennt klassifiziert wurden, wurde 2001 die neue WHO-Klassifikation (World Health Organization) der lymphatischen Neoplasien eingeführt (Harris et al. 1999). Diese neue Lymphom-Klassifikation basiert auf morphologischen, klinischen, immunologischen und genetischen Merkmalen und versucht, die NHL und andere lymphatischen Neoplasien in klinisch und therapeutisch relevante Subgruppen zu klassifizieren.

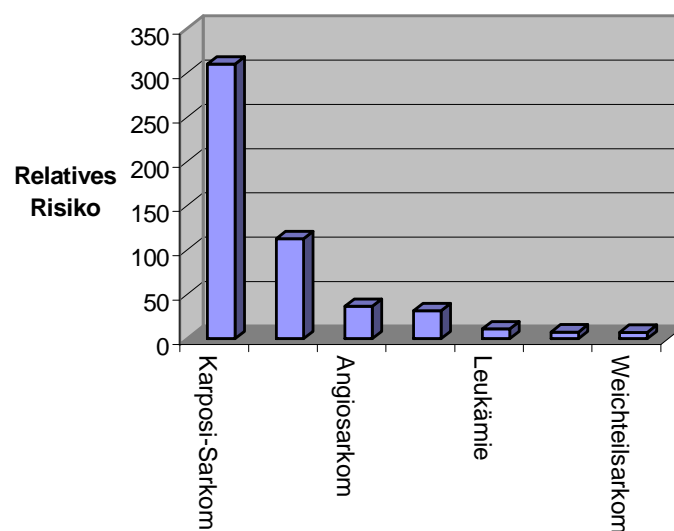
#### **3.2. AIDS-ASSOZIIERTE NEOPLASIEN**

Die Schweiz liegt mit einer HIV-Inzidenz von 8,2/100'000 Personen im Jahr 2000 an der Spitze im Vergleich zu Westeuropa. Mit dem Aufkommen der HIV-Infektion in den 80-er Jahren ist es zu einem Anstieg von bisher seltenen Malignomen gekommen. HIV-infizierte Patienten haben ein signifikant erhöhtes Risiko zur Entwicklung von gewissen Malignomen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.

Seit 1981 hat die Inzidenz des bis anhin seltenen Kaposi-Sarkom zugenommen. (Friedman-Kien et al. 1982) (Hymes et al. 1981). Infolge der schnellen AIDS-Ausbreitung in gewissen geographischen Regionen, wie beispielsweise in Südafrika, erreichte das Kaposi-Sarkom epidemische Ausmasse in diesen betroffenen Ländern. Bereits 1982 wurde dann von der U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) vorgeschlagen, das Kaposi-Sarkom und das PCNSL als AIDS-definierende Erkrankung (ADI) aufzunehmen. Nachfolgende Revisionen der CDC-Definition für

AIDS führten zu einer Erweiterung der Malignome, wonach auch das NHL, als auch das invasive Zervixkarzinom hinzugefügt wurden. Unter diesen ADI stellt das Kaposi-Sarkom die häufigste Neoplasie unter HIV-infizierten Patienten dar. Das relative Risiko beim HIV-Syndrom beträgt für das Kaposi-Sarkom 310,2, für das NHL 112,9 und für das Zervixkarzinom 2,9 (siehe Abbildung 1). Zusätzlich zu den oben erwähnten Malignomen haben HIV-Patienten auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von nicht ADI wie das Hodgkin-Lymphom, das Analkarzinom, das Multiple Myelom und Leukämien. Anders als bei den AIDS-definierenden Malignomen konnte jedoch keine direkte Assoziation mit einer progredienten Erosion des Immunsystems nachgewiesen werden (Mbulaiteye et al. 2003). Vielmehr werden onkogenetische Mechanismen, epidemiologische Assoziationen oder auch virale Koinfektionen (Human Papilloma Virus) postuliert. Die häufigsten epithelialen Neoplasien unter nicht HIV-Infizierten treten bei HIV-positiven Patienten nicht in erhöhter Inzidenz auf (z.B. Brust-, Prostata- oder Kolon-Karzinom) (Frisch et al. 2001) (Gallagher et al. 2001) (Goedert et al. 1998) (Grulich et al. 2002).

**Abbildung 1. Relatives Risiko für die Entwicklung von Malignomen unter HIV-Patienten.**



### **3.3. AIDS-ASSOZIIERTE NON-HODGKIN-LYMPHOME**

#### **3.3.1. Inzidenz der ARL**

HIV-infizierte Patienten haben im Vergleich zur gesunden Bevölkerung ein erhöhtes Risiko an einem NHL zu erkranken. Trotz HAART bleibt das ARL die zweithäufigste mit dem HIV assoziierte Neoplasie nach dem Kaposi-Sarkom. Das relative Risiko innerhalb von drei Jahren nach einer AIDS Diagnose an einem Lymphom zu erkranken ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um das 165-fache erhöht. Das erhöhte Risiko variiert vom 652-fachen für das High-Grade Diffuse Immunoblastic Lymphoma zum 261-fachen für das Burkitt Lymphoma, 113-fache für das Intermediate-Grade Lymphoma und 14-fache für das Low-Grade Lymphoma (Cote et al. 1997). Im Unterschied zum Kaposi Sarkom ist das Risiko für die Entwicklung eines NHL unabhängig vom HIV-Ansteckungsmodus (Besson et al. 2001). Nach Einführung der HAART betrug die ARL-Inzidenz zwischen 1997 und 1999 unter HIV-Infizierten 42,9 pro 10'000 Personenjahren (Besson et al. 2001). Der Anteil der Lymphomen an ADI hat sich seit der Einführung der HAART erhöht. Das ARL repräsentiert in ungefähr 3% der Patienten in den USA und 3,6% der Patienten in Europa eine ADI (Franceschi et al. 1999).

#### **3.3.2. Klassifikation der AIDS-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphome**

Obwohl die ARL eine heterogene Gruppe von Tumoren umfassen, hat die Mehrheit der Lymphome (>95%) einen B-Zell Phänotyp. Die WHO teilte die ARL in drei Kategorien ein: A) Lymphome, welche bei Immunkompetenten vorkommen (z.B. Burkitt-Lymphom und Diffuses, grosszelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)), B) Lymphome, welche spezifisch bei HIV-Patienten auftreten (z.B. Primary Effusion Lymphoma (PEL) und das Plasmablastic Lymphoma) und C) Lymphome bei anderen immunsupprimierten Zuständen (z.B. Immunsuppression bei transplantierten Patienten) (Diebold et al. 1997). Bei HIV präsentieren sich NHL in 80% der ARL als hochmaligne (high grade) verglichen mit 15-20% in der HIV-negativen Population.

Das DLBCL stellt mit 60% den grössten Anteil der ARL dar (Besson et al. 2001) (Levine et al. 2000). Beim DLBCL werden die beiden morphologischen Varianten, nämlich der zentroblastische und der immunoblastische Subtyp unterschieden. Der Tumor ist häufiger bei älteren Patienten mit einer Inzidenz von beinahe null Prozent bei HIV-infizierten Kinder, die jünger als ein Jahr alt sind, bis zu über 3% bei HIV-infizierten Patienten, die älter als 50 Jahre sind. Während der zentroblastische Subtyp ähnliche Eigenschaften wie das grosszellige Lymphom bei nicht HIV-Patienten zeigt, ist der immunoblastische Subtyp eher charakteristisch für eine HIV-Infektion. Der immunoblastische Subtyp entsteht vor allem bei fortgeschrittener Immunsuppression ( $CD4 < 50/mm^3$ ) und ist mit schlechter Prognose assoziiert. Im Gegensatz dazu treten das Burkitt-Lymphom und der zentroblastische Subtyp auch bei weniger ausgeprägter Erosion des Immunsystems auf und zeigen eine bessere Prognose. Die DLBCL sind häufig assoziiert mit einer Epstein-Barr-Virus (EBV)-Infektion mit einer Koinfektion von 90% beim immunoblastischen und 30% beim zentroblastischen Subtyp (Ambinder 2001).

Das Burkitt-Lymphom ist für 20% der ARL verantwortlich und hat seinen histogenetischen Ursprung im germinalen Zentrum (zentroblastisch). Es ist am häufigsten bei Patienten der Altersgruppe 10 bis 19 Jahre und zeigt charakteristische c-myc Translokationen von Chromosom 8 bis Chromosom 14 oder 22. Das Burkitt-Lymphom tritt bei anderen Immundefekten weniger häufig auf als bei einer HIV-Infektion. Im Gegensatz zum afrikanischen Burkitt-Lymphom, bei dem in 97% der Fälle das EBV-Genom nachgewiesen werden kann, sind nur 30 bis 50% der HIV-assoziierten Burkitt-Lymphome mit EBV assoziiert.

Das PCNSL ist für etwa 20% der ARL verantwortlich und stellt eine extranodale Manifestation des immunoblastischen DLBCL bei HIV-Infizierten dar. Die Lymphomausbreitung bei HIV-Patienten mit PCNSL ist typischerweise begrenzt auf die kraniospinale Achse ohne systemische Lymphknotenmanifestation. Auch das PCNSL ist mit schwerer Immunsuppression mit ausgesprochen tiefer CD4-Zahl assoziiert. Das ist der Grund dafür, dass ZNS-Lymphome in der Regel in einem

späteren Stadium der HIV-Infektion auftreten als systemische Lymphome. Die EBV-Positivität liegt beinahe bei 100%. Es zeigt sich keine Bevorzugung einer bestimmten Altersgruppe. Während die Biopsie die Standarduntersuchung für die Diagnose eines PCNSL darstellt, ist der Nachweis von EBV-DNA im Liquor mittels Polymerase-Chain-Reaction (PCR) eine hinreichende Diagnostikmethode, wenn eine Biopsie unmöglich bleibt, mit einer Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 100%.

### ***3.3.3. Klinische und Epidemiologische Merkmale***

Die ARL zeigen im Vergleich zu den NHL bei HIV-negativen Patienten einen unterschiedlichen klinischen Verlauf mit Neigung zu einem aggressiveren Krankheitsverlauf. Bei der Erstdiagnose findet sich häufig ein fortgeschrittenes Lymphomstadium, ausgeprägte B-Symptomatik, extranodale Lymphommanifestation einschliesslich Knochenmarksbefall (Aboulafia et al. 2004) (Levine et al. 2000) (Matthews et al. 2000), leptomeningealem Befall und Lymphommanifestationen an untypischen Lokalisationen (z.B. Körperhöhlen, Kiefer, Rektum, Weichteile) (Knowles et al. 1988) (Sparano 2001).

80 % der ARL gehen mit einer extranodalen Erkrankung mit Befall nahezu eines jeden Organs einher. Ein ähnlicher Prozentsatz zeigt eine B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiss oder Gewichtsabnahme. Die häufigste extranodale Lokalisation ist das ZNS, welches bei fast einem Drittel aller Patienten betroffen ist. Ungefähr 60 % dieser Fälle werden als PCNSL definiert.

Das ARL Risiko steigt mit dem Grad und der Dauer der Immunsuppression. Durch die Einführung der HAART konnte die Anzahl der HIV-Infizierten mit stark verminderten CD4-Zellen reduziert werden, was zu einer Inzidenzabnahme der ARL führte (Besson et al. 2001). Ebenfalls zeigt die Restitution des Immunsystems einen günstigen Einfluss auf die Tumorphistologie der ARL, welche wiederum mit einer verbesserten Prognose einhergeht (Gaidano et al. 1995). Die prognostisch schlechten immunoblastischen Lymphome treten häufiger bei weit fortgeschrittener

Immunsuppression auf. Insgesamt zeigt sich eine Inzidenzabnahme der ARL (am bemerkenswertesten bei den PCNSL) mit relativer Zunahme der Inzidenz der prognostisch besseren zentroblastischen Tumoren (diffus grosszelliges B-Zell-Lymphom, Burkitt-Lymphom) (Gaidano et al. 1995). Die antiretrovirale Therapie hat also nicht nur auf die Epidemiologie, sondern auch auf die Biologie der ARL einen günstigen Einfluss. Diese bioepidemiologischen Veränderungen tragen wesentlich zur Erhöhung der durchschnittlichen Überlebensdauer von 6 bis 18 Monaten auf 20 Monaten seit der Einführung der HAART bei (Gaidano et al. 1995) (Little et al. 2003).

#### ***3.3.4. Tumoriologie der HIV-assoziierten Lymphome***

Die ARL unterscheiden sich von den nicht HIV-assoziierten NHL in histologischer Charakteristik und Pathogenese. Ein möglicher Mechanismus ist die chronische B-Zellstimulation, induziert einerseits durch das HIV selber, andererseits durch andere virale Koinfektionen, wie das EBV, das Human-Herpes-Virus-8 (HHV-8), genetische Aberrationen oder Zytokindysregulation. Für die proliferierenden Zellpopulationen resultiert ein erhöhtes Risiko für genetische Mutationen mit konsekutiver Transformation. Es gibt eine Reihe von histogenetischen und pathobiologischen Markern (c-myc, bcl-6, syn-1), welche einerseits für den histogenetischen Ursprung wie auch für die Histologie charakteristisch sind. Durch die immunophänotypischen Unterschiede lassen sich der zentroblastische Subtyp aus dem germinalen Zentrum und der immunoblastische aus dem postgerminalen Zentrum herleiten.

#### ***3.3.5. Risikofaktoren für die Entstehung von ARL***

Risikofaktoren für die Entwicklung eines ARL sind tiefe CD4 T-Zellen, eine hohe Viruslast und das Fehlen einer vorzeitigen HAART (Matthews et al. 2000). Weitere Risikofaktoren sind fortgeschrittenes Alter und männliches Geschlecht (Kirk et al. 2001). Im Gegensatz zum Kaposi-Sarkom mit einem HIV-Übertragungsmodus

vorwiegend unter homosexuellen Männern (Gottlieb et al. 1981), hat der HIV-Übertragungsmodus bei Lymphomen keinen Einfluss auf die Inzidenz.

### **3.3.6. HIV-spezifische Therapie – Einfluss der HAART auf die Inzidenz der ARL**

Bei der Behandlung von ARL muss die Tatsache berücksichtigt werden, dass die Diagnose durch zwei in Wechselbeziehung stehenden, potentiell lebensbedrohlichen Erkrankungen charakterisiert ist. Diese Tatsache unterstreicht den Therapieansatz der gleichzeitigen Behandlung der HIV- wie auch der Lymphomerkrankung.

Die HAART ist eine Kombination aus mindestens drei antiretroviralen Medikamenten; meistens bestehend aus zwei Hemmer der reversen Transkriptase und einem Protease Hemmer. Seit ihrer Einführung im Jahr 1996 in der Schweiz ist es bei HIV-infizierten Patienten zu einer beträchtlichen Abnahme der Morbidität und Mortalität gekommen. Die HIV-Erkrankung ist begleitet von einer progressiven Verminderung der Zahl der CD4+-T-Lymphozyten im Blut (normale CD4-Zellzahl: etwa 800-1200/mm<sup>3</sup>). Wenn die CD4-Zellzahl unter einen „Schwellenwert“ von 200/mm<sup>3</sup> fällt, steigt das Risiko von opportunistischen Erkrankungen (z.B. Pneumocystis-Pneumonie, Cytomegalie-Virus-Infektion, Lymphom) an. Gewisse opportunistische Erkrankungen können weitgehend unabhängig von der CD4-Zellzahl auftreten (z.B. Tuberkulose, Kaposi-Sarkom), sind jedoch häufiger bei fortschreitender Immunsuppression. Etwa 5% der HIV-infizierten Personen bewahren ohne HAART aus nicht immer klaren Gründen (genetische Variationen, HLA-Typ) normale CD4-Werte und eine schwache Virämie. Trotz HAART hängt die Prognose nach wie vor von der Virämie und der CD4-Zahl ab. In bis zu über 70% der Fälle ist der klinische Verlauf unter HAART günstig. Bei 5-10% der HIV-Neuinfektionen in der Schweiz wird ein HAART-resistenter Stamm übertragen. Die Indikation zum Beginn einer HAART sind CD4 < 350/mm<sup>3</sup>, Schwangerschaft oder eine symptomatische HIV-Infektion (d.h. Manifestation HIV-assoziiierter Erkrankungen). Hingegen wird die HAART bei HIV-Primärinfektion kontrovers diskutiert. Die Wahl der HAART-Kombination und deren

Änderung basieren auf der bisherigen antiretroviralen Anamnese, HIV-Resistenztests und HAART Plasmaspiegelbestimmungen.

Über den Einfluss der HAART auf die Inzidenz der ARL gibt es seit deren Einführung viele widersprechende Daten, im Vergleich zur deutlichen Inzidenzabnahme des Kaposi-Sarkoms. Während die Swiss HIV - und die Multicenter AIDS Kohortenstudie keine eindeutige Abnahme der Inzidenzrate der ARL zwischen der prä- und post-HAART-Ära aufzuzeigen vermochten (Buchbinder et al. 1999) (Ledergerber et al. 1999) (Levine et al. 2000) (Matthews et al. 2000), haben die International Collaboration on HIV – und Cancer and the EuroSIDA-Studien eine signifikante Abnahme des ARL gezeigt (Kirk et al. 2001). Die Interpretation dieser Studien war limitiert durch das jeweilige Studiendesign. Indem die meisten Studien die Studienperiode in zwei unterschiedliche Zeitintervalle (prä- und post-HAART-Periode) aufteilten, wurde der aktuelle Effekt, bzw. das individuelle Ansprechen der HAART nicht berücksichtigt. Entscheidende Faktoren wie Unterschiede in der Population, Zugang zu antiretroviralen Medikamenten, Compliance der Therapie und Resistenzmerkmale gegenüber antiretroviralen Medikamenten wurden nicht beachtet. Eine Studie von Besson et al. vermag diese Tatsache am besten zu illustrieren (Besson et al. 2001). Die Inzidenz der systemischen ARL ist in der pre-HAART-Ära (1993-1994) von 86.0 pro 10'000 Personenjahren auf 42.9 pro 10'000 Personenjahren in der HAART-Ära (1997-1998) gesunken, während die Inzidenz der PCNSL von 27.8 auf 9.7 pro 10'000 Personenjahren gefallen ist. Es wurde auch die Inzidenz für das systemische ARL und das PCNSL innerhalb von Patientengruppen mit ähnlicher CD4-Zellen-Bandbreite analysiert, wobei sich interessanterweise keine Änderung der Inzidenz zwischen den beiden Zeitperioden zeigte. Die beobachtete Inzidenzabnahme der ARL in der Studie von Besson erklärt sich also durch die generelle Abnahme der Proportion von Patienten mit niedrigen CD4-Zellen. Diese Beobachtung ist wichtig, weil sie impliziert, dass die ARL-Inzidenz nur fallen wird, wenn die HAART effektiv ist mit Rekonstitution des Immunsystems.



## **4. PATIENTINNEN UND METHODE**

### **4.1. PATIENTINNEN**

Wir führten eine retrospektive Studie mit 24 konsekutiven Patienten durch, die zwischen Februar 1995 und November 2004 an der Klinik für Radio-Onkologie am Universitätsspital Zürich behandelt wurden. Bei allen bestand einerseits eine HIV-Infektion und andererseits ein NHL. Die infektiologische wie auch die onkologische Diagnostik erfolgte zu grossem Anteil am Universitätsspital Zürich. Die Nachbetreuung erfolgte ausschliesslich am Universitätsspital Zürich. Die Studiengruppe umfasste 6 Frauen und 18 Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 41 Jahren bei der Diagnosestellung des NHL (30-68 Jahre). Ausschlusskriterien waren kutane NHL. Die RT fand ausschliesslich am Universitätsspital Zürich statt.

#### **4.1.1. NHL-Diagnose**

Bei allen Patienten wurde das NHL histologisch bestätigt. Die malignen Lymphome wurden nach der aktuellen WHO-Klassifikation eingeteilt, welche neben klinischen und morphologischen auch immunophänotypische und molekulargenetische Merkmale berücksichtigt. Neben der klinischen Untersuchung wurde ein erweitertes Staging mittels Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRI), Sonographie und in einigen Fällen mit der Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) durchgeführt. Für die Stadieneinteilung wurde das Ann-Arbor-System verwendet. Eine Ausnahme im diagnostischen Prozedere stellten die PCNSL dar. Eine vermutete Diagnose für ein PCNSL wurde akzeptiert, wenn eine im CT oder MRI dargestellte Raumforderung keinen klinischen oder bildgebenden Effekt auf eine äquivalente Toxoplasmosenbehandlung zeigte.

#### **4.1.2. NHL-Behandlung**

Es wurde unterschieden zwischen einem initialen kurativen und einem palliativen Therapiekonzept. Ein kuratives Konzept beinhaltete eine RT mit einer für die Tumorlokalisation und Tumorgrosse entsprechender RT-Dosis und einer vorgängigen Chemotherapie. Die meisten Patienten wurden gemäss einem multimodalen Therapiekonzept mit Chemotherapie und RT und ggf. chirurgischen Intervention behandelt. Sämtliche Patienten erhielten eine RT.

#### **4.1.3. HIV-Diagnose**

Die HIV-Diagnose wurde mittels eines HIV-Antikörpersuchtests (ELISA-Methode) durchgeführt, welche bei reaktivem Antikörpertest mittels eines Kombinationstestes (AK+p24-Antigen) oder mittels eines Westernblots-Testes bestätigt wurde. Vor Beginn der RT wurden die CD4-T-Lymphozyten als auch die HI-Viruslast bestimmt. Eine Quantifizierung der Stärke der Immunabwehr erfolgte mittels der CD4-T-Lymphozytenzahl und der HI-Viruslast mit Bildung von 2 Gruppen. Die Gruppe mit einer schlechten Immunabwehr wies einen CD4-Count unter  $183 \text{ mm}^3$  auf und einer HI-Viruslast von über 127'587/ml. Mit der Cox-Regression multivariaten Analyse wurde der Einfluss der CD4-T-Zellzahl auf das Überleben analysiert, welche keinen signifikanten Einfluss aufzeigen konnte ( $p = 0,2$ ). Der Spearman's Rank Correlation Test konnte jedoch mit einem ( $r$ ) (correlation coefficient) 0,06 eine strenge positive Korrelation zwischen der Höhe der CD-4 Zellen und der Viruslast feststellen.

#### **4.1.4. HIV-Behandlung**

Die Behandlung der HIV-Erkrankung erfolgte mit einer antiretroviralen Therapie, die jedoch in der Zeitspanne zwischen 1995 und 2004 bezüglich Wirkstoffklassen, Nebenwirkungen und Anwendungsregime grossen Fortschritten unterworfen war, mit teils wiederholten Änderungen in der Anwendung. Bezüglich der antiretroviralen

Therapie stellten wir zwei Kriterien auf. Einerseits wurde eine Gruppe mit HAART und eine ohne HAART (keine Therapie, Mono- oder Dualtherapie) gebildet. Andererseits wurde eine Gruppe gebildet, die bei NHL-Diagnosestellung bereits eine etablierte HAART hatte und eine Gruppe, welche nie eine HAART hatte oder welche mehr als ein Jahr zurücklag. Die HAART war für alle Patienten bis 2004 als eine Therapie mit drei oder mehr antiretroviralen Medikamenten definiert, bestehend aus zwei Inhibitoren der reversen Transkriptase und einem Protease Inhibitor. Bei NHL-Diagnosestellung hatten 15 Patienten eine bestehende HAART.

#### **4.1.5. Statistische Analysen**

Statistische Analysen wurden mit der StatView<sup>®</sup> Software (SAS Institute Inc., Cary, NC) durchgeführt. Das statistische Signifikanzniveau wurde bei  $< 0,05$  festgelegt. Das Gesamtüberleben wurde vom Zeitpunkt der NHL-Diagnose bis zum Tod (infolge Lymphomerkrankung) oder der letzten Beobachtung (Last Follow-up) berechnet. Die deskriptive Statistik (Mittelwert, Medianwert und Proportionen) wurde zur Beurteilung der Patienten, der Erkrankung und des Therapieerfolges kalkuliert. Zur Visualisierung der deskriptiven Daten wurden pie-chart- und bar-chart-Diagramme verwendet. Die Überlebenskurven bezüglich des Gesamtüberlebens und verschiedener Faktoren wie HAART, lokalisiertem Stadium, Ann-Arbor-Staging I/II und Viruslast wurden nach der Kaplan-Meier Methode dargestellt. Die Unterschiede zwischen den Überlebenskurven wurden mit dem Log-Rank Test in Bezug auf Signifikanz untersucht. Zur Analyse der Abhängigkeit der Höhe der RT-Dosis bei ZNS-Manifestation wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Zur Analyse der Abhängigkeit der Ansprechrate nach Chemotherapie und nach kombinierter Radiochemotherapie wurde der Chi-square-Test verwendet. Multivariate Analysen wurden mittels eines Cox-Regression-Stepwise Modèles zur Überlebensanalyse durchgeführt.

## **4.2. BEURTEILUNG DES THERAPIEERFOLGES**

Der Behandlungserfolg wurde klinisch, durch klinische und laborchemische Untersuchungen und durch die Bildgebung (CT, MRI oder Röntgen) abhängig durch die initiale Tumorlokalisation bestimmt. „Complete response“ (CR) ist definiert als komplettes Verschwinden von klinischen, biologischen und radiologischen Befunden. „Partial response“ (PR) ist definiert als eine Tumorreduktion von mehr als 50% der Ausgangsgrösse. „Progredivent disease“ (PD) ist als eine progrediente, therapieresistente Tumorerkrankung definiert. „Treatment failure“ ist definiert als eine Tumorreduktion von weniger als 50%. Ein Rezidiv ist definiert als ein Wiederauftreten des Lymphomes nach vorgängiger CR.

## 5. RESULTATE

24 HIV positive Patienten mit ARL wurden zwischen Februar 1995 und November 2004 an der Klinik für Radio-Onkologie des Universitätsspital Zürich mit Radiotherapie behandelt, was einer Prävalenz von 2,4 Fälle pro Jahr entspricht. Bei 62 diagnostizierten ARL während diesem Zeitraum entspricht der Anteil der mit RT behandelten Patienten also 40% aller ARL Fälle.

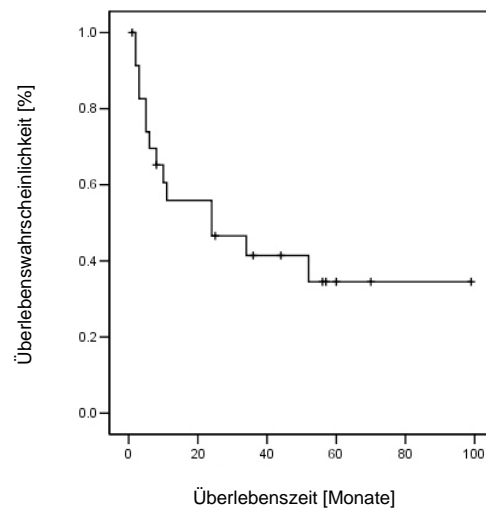
### 5.1. PATIENTEN EIGENSCHAFTEN

Demographische Charakteristiken der Patienten und der NHL sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Studiengruppe umfasste 6 Frauen und 18 Männer mit einem durchschnittlichen Alter bei der HIV-Diagnosestellung von 33 Jahren (Altersspektrum, 20 – 58 Jahre). Das Durchschnittsalter bei der NHL-Diagnose betrug 41 Jahre (Altersspektrum, 30 – 68 Jahre). Im Schnitt entwickelte sich nach 90 Monaten (0 – 174 Monate) nach Diagnosestellung der HIV-Erkrankung ein NHL. Bei 3 Patienten (12,5%) präsentierte sich die NHL Diagnose als erste AIDS-definierende Erkrankung mit gleichzeitiger HIV-Diagnose. Risikofaktoren für das Erlangen einer HIV-Infektion waren zu beinahe je einem Drittel Transmissionen unter Homosexuellen (9 Patienten), Heterosexuellen (6 Patienten) und intravenöser Drogenkonsum (9 Patienten). Weder das Alter während der NHL- oder HIV-Diagnose, noch das Intervall zwischen HIV-Infektion und NHL-Diagnose als auch das Geschlecht konnten einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben aufzeigen.

Die mittlere Beobachtungs-Periode betrug 64 Monate (24 – 123 Monate). Das Gesamtüberleben war 65% nach 1 Jahr und 35% nach 5 Jahren und das mediane Überleben war 24 Monate (siehe Abbildung 2). 14 (58%) Patienten sind in der Beobachtungsdauer an einer progredienten Lymphomerkrankung verstorben. Im November 2004 lebten noch 10 (42%) Patienten, wovon 5 (20,8%) Patienten ein Rezidiv entwickelten. 3 (12,5%) Patienten blieben rezidivfrei und bei 2 (8%) Patienten konnte der weitere vollständige Verlauf nicht dokumentiert werden, wobei ein Patient

nach 14 Monaten und einer nach 6 Monaten nach Behandlungsabschluss sich der Verlaufskontrolle entzogen hatten. Beide Patienten waren zum jeweiligen Zeitpunkt rezidivfrei.

**Abbildung 2. Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bei 24 Patienten mit ARL.**



**Tabelle 1. Demographische Charakteristika.**

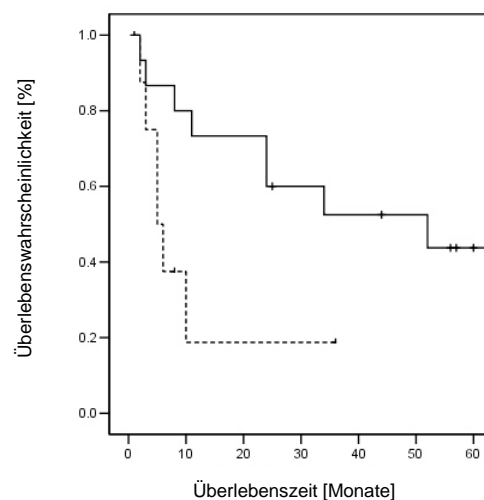
<b>N</b>	<b>24</b>
<b><i>Geschlecht</i></b>	
- Männlich (%)	18 (75)
- Weiblich (%)	6 (25)
<b>Alter (Jahre) bei HIV-Diagnose (range)</b>	<b>34 (20-58)</b>
<b>Alter (Jahre) bei ARL-Diagnose</b>	<b>41 (30-68)</b>
<b>Vorherige AIDS-Diagnose (%)</b>	<b>21 (88)</b>
<b>Monate von HIV- bis ARL-Diagnose</b>	<b>90 (0-174)</b>
<b><i>HIV-Risikofaktoren</i></b>	
- Homosexueller Kontakt (%)	9 (37.5)
- Heterosexueller Kontakt (%)	6 (25)
- IV-Drogenkonsum (%)	9 (37.5)
<b><i>Immunol. und virol. Parameter</i></b>	
- CD4 Zellzahl [Zellen/mm <sup>3</sup> ] (range)	185 (7-600)
- Viruslast [Kopien/ml] (range)	127'587 (0-528'695)

## 5.2. HIV-SPEZIFISCHE EIGENSCHAFTEN UND HIV-BEHANDLUNG

### 5.2.1. ART und HAART

19 (79%) der Patienten hatten vor, während oder nach der Diagnosestellung eine antiretrovirale Therapie, davon hatten 15 Patienten eine HAART und die restlichen 4 Patienten eine Therapie mit einem oder zwei Virostatika (ART). 15 (62,5%) Patienten hatten bereits bei NHL-Diagnosestellung eine HAART. Eine bestehende HAART vor Diagnose geht mit einem signifikant erhöhten Überleben einher (siehe Abbildung 3,  $p = 0,03$ ). Die durchschnittlichen CD-4 Werte tendierten in der HAART Gruppe etwas höher zu sein ( $186$  vs.  $178 / \text{mm}^3$ ,  $p = \text{NS}$ ).

**Abbildung 3. Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Bezug auf die HAART. Ausgezogene Linie mit HAART (n = 15). Gestrichelte Linie ohne HAART (n = 9). ( $p = 0.03$ ; Logrank).**



### 5.2.2. Rolle der CD4 T-Lymphozyten

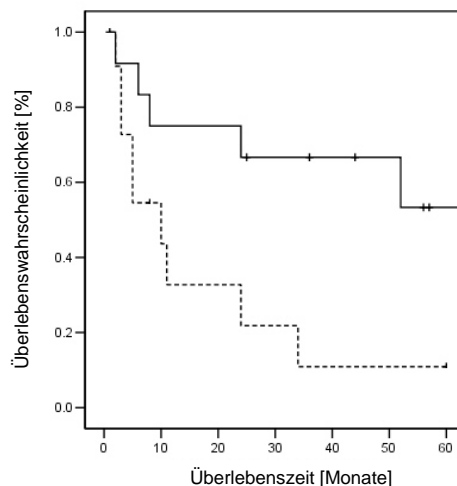
Bei Lymphomdiagnose betrug die mittlere CD-4 Zahl  $183 \times 10^6 / \text{Liter}$  ( $7 - 600 \times 10^6 / \text{Liter}$ ). Die Anzahl und CD4 Zellen zeigte auf das Gesamtüberleben keinen Einfluss (log rank  $p = 0,7$ ).



### 5.2.3. Einfluss der Viruslast (VL)

Im Gegensatz dazu zeigte die Höhe der VL als zweiter wichtiger immunologischer Parameter einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (siehe Abbildung 4,  $p = 0,02$ ). Die durchschnittliche VL betrug 127'587 Kopien/ml (0 – 528'695 Kopien/ml).

**Abbildung 4. Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Bezug auf die Viruslast. Ausgezogene Linie mit VL < 60'463 Kopien/ml (n = 12). Gestrichelte Linie mit VL > 60'463 Kopien/ml (n = 12). ( $p = 0,02$ ; Logrank).**

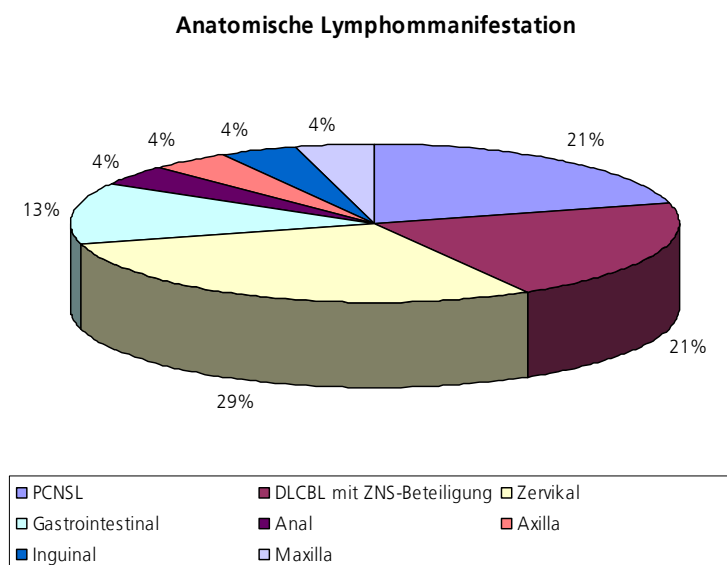


### 5.3. LYMPHOM SPEZIFISCHE EIGENSCHAFTEN

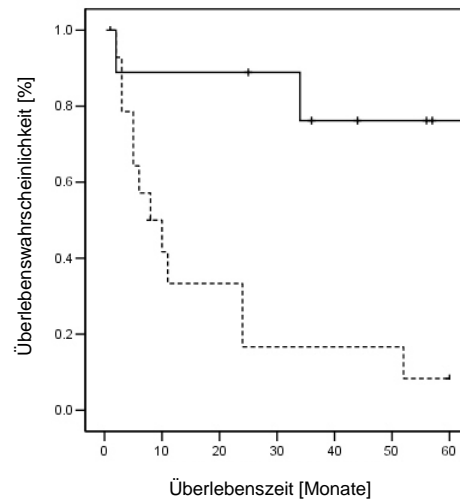
Die Lymphome wurden nach der Ann-Arbor Klassifikation eingeteilt. Diffuse oder disseminierte Lymphomerkrankungen (Stadium III,IV) präsentierten sich bei 15 (62,5%) Patienten; bei den restlichen 9 (37,5%) Patienten zeigte sich ein Stadium I oder II. Extranodale Lymphommanifestationen zeigten sich bei 11 (46%) Patienten, wovon 5 Patienten eine extranodale ZNS Beteiligung aufwiesen. Eine extranodale Beteiligung hatte keinen Einfluss auf das Überleben ( $p = 0,7$ ).

Bezüglich anatomischer Lokalisation zeigten 10 (41,7%) Patienten ZNS-Lymphommanifestationen, davon hatten 5 Patienten ein primäres ZNS-Lymphom (PCNSL) und 5 Patienten ZNS-Befall im Rahmen einer generalisierten Lymphomkrankheit. ZNS-Manifestation (PCNSL oder Lymphom mit ZNS-Befall) und ein fortgeschrittenes Stadium (Stadium III, IV) waren mit einem schlechten Überleben assoziiert (siehe Abbildung 6 und 7,  $p = 0,04$ , resp.  $p = 0,003$ ). Bei sieben (29%) Patienten präsentierte sich das Lymphom initial zervikal, bei drei (13%) Patienten gastrointestinal und bei weiteren vier Patienten an anderen Lokalisationen (Anal, Axilla, Inguinal und Maxilla, siehe Abbildung 5). Die Histologie zeigte bei allen 24 Patienten ein diffuses grosszelliges Lymphom.

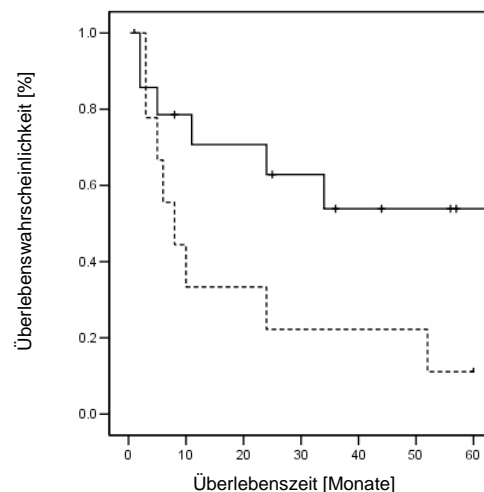
**Abbildung 5. Anatomische Lymphommanifestation.**



**Abbildung 6. Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Bezug auf das Ann-Arbor-Stadium. Ausgezogene Linie mit Ann-Arbor-Stadium I und II (n = 9). Gestrichelte Linie mit Ann-Arbor-Stadium III und IV (n = 15). ( $p = 0.01$ ; Logrank).**



**Abbildung 7. Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Bezug auf die ZNS-Beteiligung (PCNSL oder ZNS-Befall bei Lymphomgeneralisierung). Ausgezogene Linie ohne ZNS-Beteiligung (n = 14). Gestrichelte Linie mit ZNS-Beteiligung (n = 10). ( $p = 0.05$ ; Logrank).**



#### **5.4. LYMPHOM SPEZIFISCHE BEHANDLUNG**

Bei 21 (87,5%) Patienten wurde ein potentiell kuratives Therapiekonzept unabhängig der Sequenz der Chemotherapie oder RT durchgeführt. Zwei Drittel der Patienten (n = 17, 71%) erhielten initial eine Chemotherapie. Dabei wurde bei 14 (58,3%) Patienten CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) eingesetzt, bei einem Patienten wurde von CHOP auf EPOCH mit zusätzlicher Gabe von Etoposid nach einem Zyklus gewechselt. Ein Patient wurde mit CHOP-R behandelt (monoklonalen Anti-CD-20-Antikörper Rituximab). Bei einem Patienten wurde bei einem lokalisierten Lymphom nur Etoposid und Prednison eingesetzt. Bei 16 Patienten mit CHOP wurden insgesamt 62 Zyklen appliziert, entsprechend 3 bis 5 Zyklen pro Patient mit einem Applikationsintervall von 3 Wochen (Durchschnitt 3,9 Zyklen CHOP / Patient). Bei 7 (29,2%) Patienten wurde infolge entweder persönlicher Ablehnung, eindeutiger progredienter Erkrankung oder bestehenden Kontraindikationen (vorgängige Knochenmarksuppression) auf eine Chemotherapie vor der RT verzichtet.

#### ***Radiotherapie***

Bei 7 von 24 Patienten (29,2%) wurde die RT als erste Modalität eingesetzt ohne vorgängige Chemotherapie. Bei 5 Patienten handelte es sich um ein schnell progredientes Lymphom mit lokalen Symptomen. Die anderen 2 Patienten (Lymphombefall inguinal und anal) verweigerten eine Chemotherapie. Unter den 17 Patienten, welche vorgängig eine Chemotherapie erhielten, wurde anschliessend bei 12 Patienten (70%) bei fortschreitender Erkrankung (PD), bei 3 Patienten (18%) bei teilweisem Ansprechen (PR) und bei 2 (12%) nach CR eine RT durchgeführt. Eine CR wurde in 11 Fällen nach kombinierter RT erzielt und bei 8 Patienten wurde eine PR erzielt. Bei 5 Patienten konnte die Lymphomprogression nicht aufgehalten werden. Das Ansprechen der Erkrankung auf die Chemotherapie war für das Ansprechen auf eine kombinierte Behandlung mit Radiochemotherapie nicht signifikant (chi square  $p = 0,07$ ).

## **Radiotherapie Dosis**

Die durchschnittliche initiale RT-Dosis, wurde nach Normierung auf die biologische Equivalenzdosis (BED) analysiert (siehe Formel 1, Tabelle 2). Der verwendete Strahlenresistenzkoeffizient  $\alpha/\beta$  wurde als 10 angenommen, da es sich bei Lymphomen um schnell wachsende Tumoren handelt. Ein grosser Wert von  $\alpha/\beta$  widerspiegelt schnelle Teilungsrate und Strahlensensibilität. Der durchschnittliche BED betrug 31 Gy pro Patient [range = 7.8 – 47.2 Gy]. Non-Hodgkin Lymphome mit ZNS-Befall wurden durchschnittlich mit 13% weniger Dosis (Gy) behandelt, also durchschnittlich mit 27,8 Gy BED. Die Höhe der RT-Dosis hat einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (siehe Abbildung 8,  $p = 0.04$ ). Die applizierte RT-Dosis war unabhängig von der ZNS-Manifestation (siehe Abbildung 10, Mann-Whitney-Test,  $p = 0.24$ ).

### **Formel 1. Biologische Equivalenzdosis.**

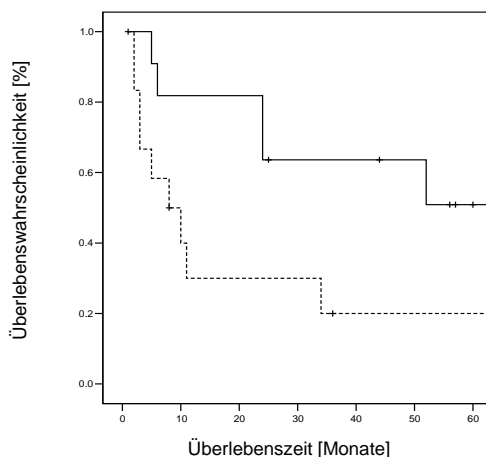
$$\text{BED (Gy)} = n \odot d ( 1 + d / \alpha/\beta )$$

wobei:  $n$  = Anzahl der tägliche Bestrahlungssitzungen

$d$  = die applizierte Einzeldosis

$\alpha/\beta$  = der Koeffizient, abhängig von der intrinsischen Strahlenresistenz

**Abbildung 8. Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Bezug auf die Radiotherapiedosis (nach Normierung auf die Equivalenzdosis). Obere Linie mit RT-Dosis [BED] >26 Gy (n = 11). Untere Linie mit RT-Dosis <26 Gy (n = 13). ( $p = 0.04$ ; Logrank).**



**Tabelle 2. Biologische Equivalenzdosis (BED).**

Patient Nr.	Fraktionen x RT-Dosis [Gy]	Initiale RT-Dosis [Gy]	BED = 8	BED = 10	BED = 12
1	10 x 3	30	41.3	39	37.5
2	4 x 4	16	24	22.4	21.3
3	5 x 3	15	20.6	19.5	18.8
4	5 x 3	15	20.6	19.5	18.8
5	5 x 4	20	30	28	26.6
6	5 x 3	15	20.6	19.5	18.8
7	3 x 3	14.8	20.9	19.7	18.9
8	4 x 2,5	18	43.1	41.3	40.1
9	22 x 1,8	40	49	47.2	46
10	18 x 2	36	45	43.2	42.1
11	10 x 3	30	41.3	39	37.5
12	5 x 4	20	30	28	26.6
13	10 x 3	30	41.3	39	37.5
14	5 x 4	20	30	28	26.6
15	10 x 3	30	41.3	39	37.5
16	12 x 3	36	49.5	46.8	45
17	10 x 3	30	41.3	39	37.5
18	5 x 3	15	20.6	19.5	18.8
19	18 x 2	36	45	43.2	42.1
20	4 x 4	16	24	22.4	21.3
21	22 x 1,8	40	49	47.2	46
22	2 x 3	6	8.3	7.8	7.5
23	10 x 3	30	41.3	39	37.5
24	5 x 3	15	20.6	19.5	18.8

## 5.5. ZUSAMMENFASSUNG DER STATISTISCHEN ANALYSEN

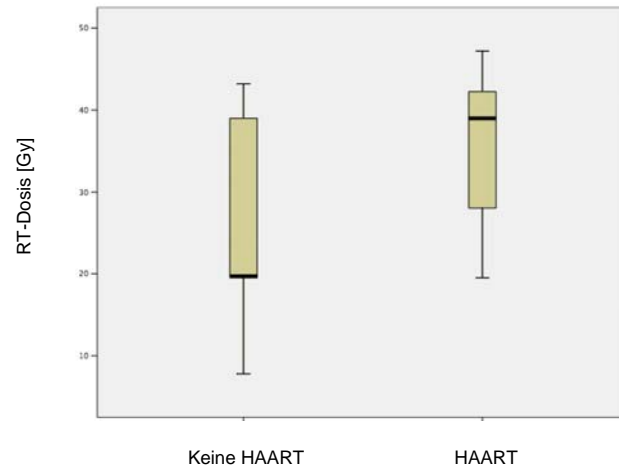
### 5.5.1. Übersichtstabelle

Tabelle 3. Univariate und multivariate Überlebensdaten

<b>RISIKOFAKTOREN</b>	<b>UNIVARIATE</b>	<b>UNIVARIATE</b>		<b>MULTIVARIATE</b>	
	Log-Rank-Survival [Mantel-Cox] P-Wert	P-Wert	Hazard Ratio (95% CI)	P-Wert	Hazard Ratio (95% CI)
Alter bei HIV-Dx	0.86	0.86	0.91 (0.31-2.64)		
Alter bei NHL-Dx	0.49	0.5	0.69 (0.24-2.00)		
Dauer von HIV bis NHL-Dx	0.69	0.69	1.24 (0.43-3.60)		
Geschlecht	0.32	0.34	2.10 (0.46-9.56)		
<b>Immunologie</b>					
CD4-Zellzahl	0.73	0.73	1.2 (0.42-3.45)		
Viruslast	0.02	0.03	3.42 (1.11-10.50)		
<b>Therapie</b>					
Keine HAART	0.77	0.77	0.85 (0.29-2.47)		
HAART bestehend bei NHL-Dx	0.03	0.043	0.30 (0.10-0.96)		
<b>NHL-Stadium</b>					
Ann-Arbor-Staging I,II	0.003	0.01	0.13 (0.03-0.62)	0.014	0.13 (0.03-0.66)
Ann-Arbor-Staging I,II,III	0.05	0.07	0.36 (0.12-1.10)		
Nodale-/Extranodale LK-Manifestation	0.72	0.72	1.21 (0.42-3.50)		
ZNS-Manifestation	0.05	0.05	2.78 (0.95-8.12)		
Rezidive	0.96				
<b>Radiotherapie</b>					
RT-Dosis	0.07	0.09	0.33 (0.09-1.19)		
RT-Dosis [BED=8]	0.003	0.006	0.92 (0.87-0.98)		
RT-Dosis [BED=10]	0.037	0.006	0.92 (0.87-0.98)	0.01	0.92 (0.86-0.98)

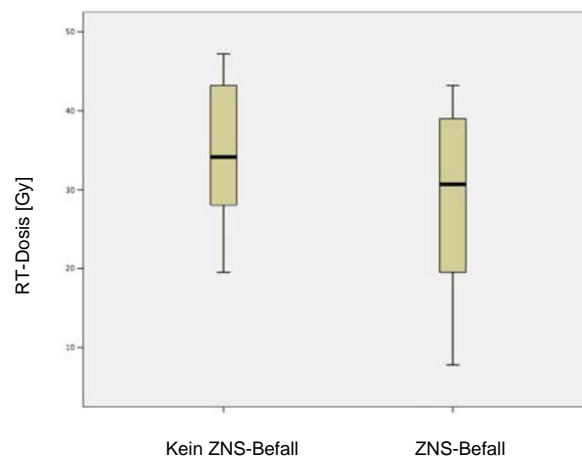
### 5.5.2. Mann-Whitney-U-Test-Analysen

Abbildung 9. Mann-Whitney-U-Test für Abhängigkeit zwischen HAART und RT-Dosis.



Eine bei NHL-Diagnose bestehende HAART geht mit einer signifikant erhöhten RT-Dosis (HAART: median 39 Gy, keine HAART: median 19,7 Gy) einher [ $p = 0.03$ ].

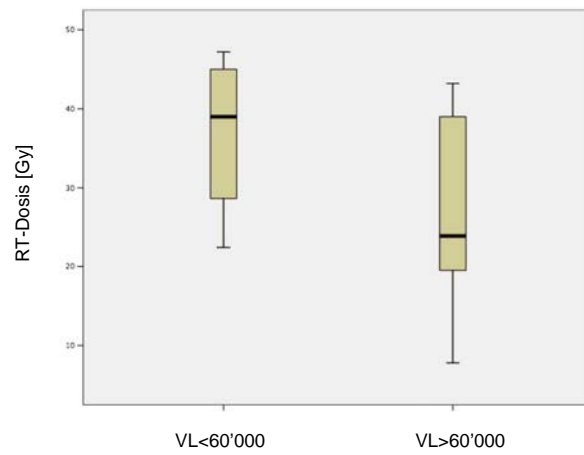
Abbildung 10. Mann-Whitney-U-Test für Abhängigkeit zwischen ZNS-Manifestation und RT-Dosis.



Es besteht keine Abhängigkeit zwischen der ZNS-Manifestation und der RT-Dosis [ $p = 0,24$ ], bzw. mit diesem Test kann keine Korrelation nachgewiesen werden. Die ZNS-Lymphome erhielten 27,8 Gy (median) und die übrigen 31 Gy (median).



**Abbildung 11. Mann-Whitney-U-Test für Abhängigkeit zwischen Viruslast und der RT-Dosis.**



Eine hohe Viruslast geht mit einer signifikant niedriger RT-Dosis (hohe VL: median 23,9 Gy, tiefe VL: median 39 Gy) einher [ $p = 0.03$ ].

## 6. DISKUSSION

Das Ziel unserer Studie war es, die klinische Erfahrung und Resultate mit RT in der Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms bei HIV-positiven Patienten an der Poliklinik für Radio-Onkologie zusammenzufassen. Während die Chemotherapie bei AIDS-abhängigen Non-Hodgkin-Lymphomen (ARL) eine etablierte Therapiemodalität darstellt, spielt die RT bei gleichzeitiger HIV-Infektion eine weniger klar definierte Rolle. Gute Evidenzen für die RT ist in erster Linie in der Behandlung vom PCNSL vorhanden, wie weiter unten aufgeführt (Bower et al. 1999) (Calderoni et al. 2002) (Ferrerri et al. 2001) (Newell et al. 2004) (Pels et al. 2003).

Die kombinierte Radiochemotherapie ist eine etablierte Therapie in der Behandlung der Anal- und Zervixkarzinome bei gleichzeitiger HIV-Infektion. In der Behandlung vom ARL gibt es allerdings für den Einsatz der RT wenig Evidenz, im Gegensatz zum nicht HIV-assoziierten NHL. Die Sachlage wird durch die limitierte Anzahl an Publikationen und Literatur dargestellt. Eine Medline/Pubmed Suche mit den Begriffen „HIV oder AIDS“, „Radiotherapy“ und „Non-Hodgkin-Lymphoma“ ergab einzig 116 Referenzen.

Ein Grund für die konservative Anwendung der RT bei ARL könnte die limitierte Verträglichkeit der RT aufgrund der Immunsuppression darstellen. Watkins et al. berichtet über schwere Nebenwirkungen der RT bei Patienten mit AIDS (Watkins et al. 1987). Diese werden besonders ausgeprägt nach Bestrahlung der Mundhöhle oder Fusssohlen gesehen. Die Erklärung für die erhöhte Toxizität ist unklar. Jedoch konnte gezeigt werden, dass kultivierte Fibroblasten von Hautbiopsien von Patienten mit AIDS assoziiertem Kaposisarkom radiosensitiver reagieren als solche von nicht HIV Geweben (Formenti et al. 1995). Desweiteren existieren verschiedene wichtige Arzneimittel bedingte Interaktionen und Toxizitäten der antiretroviralen Medikamenten in Kombination mit Radiotherapie (Lukawska et al. 2003) (Mackall 2000).

Vor Einführung der antiretroviralen Therapie war die Behandlung der ARL mit Anwendung von Standarddosierungen kombinierter Chemotherapien mit schlechter Verträglichkeit mit schweren hämatologischen Nebenwirkungen und erhöhter Mortalität durch opportunistische Infektionen assoziiert (Kaplan et al. 1997). Eine durch HAART erzielte Immunrekonstitution ermöglicht den Einsatz von Chemotherapien, wie sie beim nicht HIV-assoziierten NHL angewendet werden (Ratner et al. 2001). Die am häufigsten angewendete medikamentöse Therapie bei ARL ist eine Chemotherapie mit CHOP (Ratner et al. 2001) (Vaccher et al. 2001) und auch die Kombination mit Rituximab. Eine alternative Chemotherapie ist eine Polychemotherapie nach dosis-angepasstem EPOCH Schema (Little et al. 2003). Die wenigen kontrollierten Studien, welche mit CHOP oder anderen Chemotherapieregimen bei ARL durchgeführt wurden, ergeben eine komplette Ansprechrate zwischen 43-67% (Little et al. 2000) (Kersten et al. 2001). Hoffmann et al. konnte zeigen, dass eine komplette Remission nach Chemotherapie ein unabhängiger prädiktiver Faktor in der multivariaten Analyse darstellt (Hoffmann et al. 2003). In unserem Kollektiv zeigten sich tendenziell bessere Behandlungserfolge nach Ansprechen auf die Chemotherapie. Hingegen wurde bei suboptimalem Ansprechen auf die Chemotherapie bei knapp der Hälfte unserer Patienten eine Kontrolle (partielle oder komplette Remission) erst durch die konsolidierende RT erreicht. Basierend auf dieser Beobachtung wird besonders bei schlechtem initialen Ansprechen auf die Chemotherapie eine RT empfohlen.

### *Radiotherapiedosis*

Die Radiotherapiedosis hat einen signifikanten Einfluss auf die Remissionsrate und das Gesamtüberleben in unserem Kollektiv. In der multivariaten Analyse war die RT-Dosis ein unabhängiger prädiktiver Faktor. Die Anwendung einer biologisch relevanten Dosis von mindestens 30 Gy-Äquivalent in 2Gy Einzeldosen wird empfohlen. Die RT nach Chemotherapie-Induktion unter Beibehaltung der HAART als gleichzeitige flankierende Therapie erzielte somit ein krankheits-spezifisches Überleben von über 5 Jahre für mehr als einen Drittel der Patienten mit ARL.

### *Das primär zentrale-nervöse NHL*

In der Behandlung der PCNSL ist die Ganzhirnbestrahlung ein wichtiges Therapieelement, zusammen mit Steroiden und der HAART. Die RT scheint einen Überlebensvorteil bei PCNSL zu haben. Bei Patienten mit PCNSL geht eine RT mit einem mittleren Überleben von ungefähr 2-3 Monaten einher, im Gegensatz zu einem Monat bei untherapierten PCNSL (Baumgartner et al. 1990) (Fine et al. 1993) (Goldstein et al. 1991) (Ling et al. 1994). Eine Reihe von Kohorte-Studien vermuten einen prädiktiven Voraussagewert für die RT, den Performance Status, vorgängige AIDS-definierende Erkrankung und Anzahl der CD-4 Zellen im peripheren Blut. Corn *et al.* berichteten, dass bei HIV-Infizierten mit PCNSL, welche mit einer RT behandelt wurden, eine geringere Sterblichkeit an PCNSL als durch andere AIDS-Manifestationen zu sehen war, während Patienten, welche keine RT erhielten, eher an den Folgen des PCNSL verstarben (Corn et al. 1997). Ähnliche Resultate berichtete Newell *et al.*. Sie konnten bei 54 radiotherapierten HIV-Patienten mit PCNSL ein signifikant erhöhtes Überleben feststellen (applizierte Gesamtdosis 15-56 Gy und 67% erhielten eine Gesamtdosis > 30 Gy) mit einem mittleren Überleben von 92 Tagen verglichen mit 38 Tagen bei Patienten ohne RT (Newell et al. 2004). In unserer Serie mit 5 Patienten mit PCNSL ergibt sich ein mittleres Überleben von 6 Monaten mit einer Gesamtdosis von 6-54 Gy, wovon die Mehrheit (80%) eine Dosis > 30 Gy erhielten. Beim Vergleich unserer Daten mit denjenigen in der Literatur scheint eine Empfehlung für die RT bei PCNSL mit einer Gesamtdosis von 30-40 Gy gerechtfertigt zu sein. Bei 72,5% der Patienten konnte eine teilweise oder sogar vollständige Verbesserung der neurologischen Symptome erzielt werden. Bei der Hälfte der Patienten mit systemischem ARL mit ZNS Beteiligung konnte gar eine kurzfristig vollständige Regredienz der Symptome erreicht werden. Bei insgesamt schlechter Prognose der ZNS-Lymphome lohnt sich also eine RT einerseits wegen der möglichen kompletten Remission und andererseits wegen guter und schneller Symptomkontrolle.

ZNS Befall bedarf spezifischer Massnahmen ebenfalls in Bezug auf das Chemotherapeutikum aber unabhängig eines palliativen oder kurativen Therapie-

Ansatzes des konsequenten Einsatz einer RT sei es zwecks Symptomkontrolle oder sei es zwecks Remissionsinduktion.

#### *Anti-retrovirale Therapie beim ARL*

Eine etablierte HAART bei HIV Patienten ist assoziiert mit einer Abnahme der Entwicklung von opportunistischen Infektionen und Kaposi Sarkomen. In Kontrast zu älteren Studien, welche eine weniger ausgeprägte Abnahme des ARL im Vergleich zu anderen AIDS assoziierten Erkrankungen nach der Einführung der HAART verzeichneten (Ledergerber et al. 1999) (Mocroft et al. 2000) (Ives et al. 2001), ergeben neuere epidemiologische Daten von verschiedenen Kohorten mit HIV infizierten Patienten eine signifikante Inzidenzabnahme der ARL unter konsequenter HAART (Kirk et al. 2001) (Besson et al. 2001) (Eltom et al. 2002) (Grulich et al. 2001) (Wilde et al. 2002). Die Interpretation dieser Daten wird durch unterschiedliche Studiendesigns mit Einteilung der Studienperiode in zwei unterschiedliche Zeitintervalle (prä- und post HAART) ohne Berücksichtigung des Effektes der HAART auf den einzelnen Patienten limitiert (Besson et al. 2001). Ausserdem zeigt sich seit der Verfügbarkeit der antiretroviralen Medikamenten ein längeres Überleben der Patienten mit chronischer HIV-Infektion und eine geringere Rate an opportunistischen Infektionen, wodurch Neoplasien in dieser Population eine zunehmende Todesursache in späteren AIDS-Stadien darstellen (Bonnet et al. 2004) (Louie et al. 2002). Eine HAART mit einer tiefen Viruslast haben einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (Cheung et al. 2005) (Clayton et al. 2004) (Kirk et al. 2001) (Lascaux et al. 2005). Die Arbeitsgruppe von Hoffmann *et al.* wie auch Antinori *et al.* konnten zeigen, dass ein gutes virologisches Ansprechen auf eine HAART während der Therapie eines ARL mit einem erhöhten Überleben und einer erhöhten Ansprechrate (complete remission) assoziiert ist (Antinori et al. 2001) (Bower et al. 2005) (Hoffmann et al. 2003). Ähnliche Ergebnisse zeigen die Untersuchungen von Lascaux *et al.* Patienten mit etablierter HAART erreichten eher eine komplette Remission als Patienten ohne HAART bei Chemotherapiebeginn (54.3% vs 23.7%,  $p = 0.01$ ). HAART war ein unabhängiger prognostischer Faktor für eine komplette Remission, das Gesamt- und krankheitsfreies Überleben (Lascaux et al. 2005). In unserer Serie erreichten Patienten mit HAART eher eine komplette

Remission als solche ohne HAART (62% versus 27%,  $p = 0.02$ ). Korrelierend dazu zeigte sich auch ein signifikant erhöhtes Überleben unter Patienten mit etablierter HAART (30 vs 10 Monate,  $p = 0.03$ ), in Analogie zu den Resultaten von Lascaux *et al.* (22.4 vs 6.1 Monate).

Eine kombinierte Anwendung von HAART und Chemotherapie wird aufgrund potentiell potenzierenden Nebenwirkungen mit möglicher konsekutiver Neutropenie sowie nicht-hämatologischen Nebenwirkungen in der Literatur kontrovers diskutiert (Kaplan *et al.* 1997). Little *et al.* berichtet, dass eine gute Viruskontrolle während der Chemotherapie für eine optimale Tumorantwort nicht essentiell sei. Jedoch scheint ein sofortiger Wiederbeginn der HAART nach Abschluss der Chemotherapie wichtig zu sein (Little *et al.* 2003). Eine adäquate NHL-Behandlung beinhaltet neben der NHL-Kontrolle eine Kontrolle der Viruslast. Eine erfolgreiche Immunrekonstitution erlaubt ebenfalls die Anwendung von neuen Therapiemodalitäten mit intensiveren NHL-Chemotherapien bei besonders aggressiven NHL (Bower *et al.* 2005).

### *Prognostische Faktoren*

Es gibt zahlreiche prognostische Faktoren für das ARL, welche eine Mischung aus den prognostischen Faktoren darstellen, die entweder für das NHL oder für die HIV-Erkrankung wichtig sind. Neben der Viruslast und der HAART auf Seite der HIV-Erkrankung, stellt auf der Seite des Non-Hodgkin-Lymphom ein fortgeschrittenes Stadium (Ann-Arbor-Stadium III/IV) und eine ZNS-Lymphommanifestation (PCNSL oder generalisierter Lymphombefall) einen ungünstigen prognostischen Faktor dar. Diese Risikofaktoren haben einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ( $p = 0,04$  und  $p = 0,003$ ). Das mediane Überleben bei fortgeschrittenem Stadium (Ann-Arbor III/IV) beträgt 14,8 Monate im Gegensatz zu 47 Monaten bei lokalisierten Stadien (Ann-Arbor I/II). Neben diesen Risikokonstellationen zeigten andere verschiedene Studien noch das Alter, eine vorhergehende AIDS-definierende Erkrankung und die Art der Infektionsübertragung als prognostische Faktoren (Bower *et al.* 2005) (Cheung *et al.* 2005) (Clayton *et al.* 2004), welche wir in unserem Kollektiv nicht bestätigen konnten. Hingegen konnten wir eine Korrelation zwischen der Viruslast und dem Ann-Arbor-Stadium beobachten (chi-square  $p = 0,003$ ). In der Situation

einer hohen Viruslast mit einem fortgeschrittenen Lymphomstadium ist ein kurativer Ansatz in der Regel nur noch schlecht möglich.

### *Schlussfolgerungen*

Der Stellenwert der Radiotherapie ist am besten bei der Behandlung des primären ZNS-Lymphoms bei HIV dokumentiert mit hohem therapeutischen Index bei palliativer oder kurativer Therapie. Die Indikation für eine RT zur Behandlung des ARL bei gleichzeitig sichergestellter HAART entspricht im wesentlichen der Indikationsstellung für eine RT bei Nicht-HIV-assoziiertem NHL, wobei die antiretrovirale Behandlung der HIV-Erkrankung und Kontrolle der viralen Aktivität einen Eckpfeiler der Therapie des ARL darstellen. Die RT kann im Sinne eines multimedialen Therapiekonzeptes zur langfristigen ARL Kontrolle beitragen. Eine BED von  $>30$  Gy BED scheint mit besserem Überleben assoziiert zu sein und eine Dosis unter  $15 \times 2$  Gy nach Induktionstherapie mit Zytostatika kann nicht empfohlen werden.

## 7. REFERENZEN

- Aboulafia, D. M., L. Pantanowitz, et al. (2004). "AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: still a problem in the era of HAART." AIDS Read **14**(11): 605-17.
- Ambinder, R. F. (2001). "Epstein-Barr virus associated lymphoproliferations in the AIDS setting." Eur J Cancer **37**(10): 1209-16.
- Antinori, A., A. Cingolani, et al. (2001). "Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy." Aids **15**(12): 1483-91.
- Baumgartner, J. E., J. R. Rachlin, et al. (1990). "Primary central nervous system lymphomas: natural history and response to radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome." J Neurosurg **73**(2): 206-11.
- Besson, C., A. Goubar, et al. (2001). "Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy." Blood **98**(8): 2339-44.
- Bonnet, F., C. Lewden, et al. (2004). "Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy." Cancer **101**(2): 317-24.
- Bower, M., K. Fife, et al. (1999). "Treatment outcome in presumed and confirmed AIDS-related primary cerebral lymphoma." Eur J Cancer **35**(4): 601-4.
- Bower, M., B. Gazzard, et al. (2005). "A prognostic index for systemic AIDS-related non-Hodgkin lymphoma treated in the era of highly active antiretroviral therapy." Ann Intern Med **143**(4): 265-73.
- Buchbinder, S. P., S. D. Holmberg, et al. (1999). "Combination antiretroviral therapy and incidence of AIDS-related malignancies." J Acquir Immune Defic Syndr **21 Suppl 1**: S23-6.
- Calderoni, A. and S. Aebi (2002). "Combination chemotherapy with high-dose methotrexate and cytarabine with or without brain irradiation for primary central nervous system lymphomas." J Neurooncol **59**(3): 227-30.
- Cheung, M. C., L. Pantanowitz, et al. (2005). "AIDS-related malignancies: emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy." Oncologist **10**(6): 412-26.



Clayton, A. and T. Mughal (2004). "The changing face of HIV-associated lymphoma: what can we learn about optimal therapy in the post highly active antiretroviral therapy era?" Hematol Oncol **22**(3): 111-20.

Corn, B. W., B. R. Donahue, et al. (1997). "Performance status and age as independent predictors of survival among AIDS patients with primary CNS lymphoma: a multivariate analysis of a multi-institutional experience." Cancer J Sci Am **3**(1): 52-6.

Cote, T. R., R. J. Biggar, et al. (1997). "Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. AIDS/Cancer Study Group." Int J Cancer **73**(5): 645-50.

Diebold, J., M. Raphael, et al. (1997). "Lymphomas associated with HIV infection." Cancer Surv **30**: 263-93.

Eltom, M. A., A. Jemal, et al. (2002). "Trends in Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma incidence in the United States from 1973 through 1998." J Natl Cancer Inst **94**(16): 1204-10.

Ferrerri, A. J., M. Reni, et al. (2001). "Combined treatment with high-dose methotrexate, vincristine and procarbazine, without intrathecal chemotherapy, followed by consolidation radiotherapy for primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients." Oncology **60**(2): 134-40.

Fine, H. A. and R. J. Mayer (1993). "Primary central nervous system lymphoma." Ann Intern Med **119**(11): 1093-104.

Formenti, S. C., L. Chak, et al. (1995). "Increased radiosensitivity of normal tissue fibroblasts in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and with Kaposi's sarcoma." Int J Radiat Biol **68**(4): 411-2.

Franceschi, S., L. Dal Maso, et al. (1999). "Advances in the epidemiology of HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma and other lymphoid neoplasms." Int J Cancer **83**(4): 481-5.

Friedman-Kien, A. E., L. J. Laubenstein, et al. (1982). "Disseminated Kaposi's sarcoma in homosexual men." Ann Intern Med **96**(6 Pt 1): 693-700.

Frisch, M., R. J. Biggar, et al. (2001). "Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults." Jama **285**(13): 1736-45.

- Gaidano, G. and A. Carbone (1995). "AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology." Br J Haematol **90**(2): 235-43.
- Gallagher, B., Z. Wang, et al. (2001). "Cancer incidence in New York State acquired immunodeficiency syndrome patients." Am J Epidemiol **154**(6): 544-56.
- Goedert, J. J., T. R. Cote, et al. (1998). "Spectrum of AIDS-associated malignant disorders." Lancet **351**(9119): 1833-9.
- Goldstein, J. D., B. Zeifer, et al. (1991). "CT appearance of primary CNS lymphoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome." J Comput Assist Tomogr **15**(1): 39-44.
- Gottlieb, M. S., R. Schroff, et al. (1981). "Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency." N Engl J Med **305**(24): 1425-31.
- Grulich, A. E., Y. Li, et al. (2002). "Rates of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis." Aids **16**(8): 1155-61.
- Grulich, A. E., Y. Li, et al. (2001). "Decreasing rates of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in the era of potent combination anti-retroviral therapy." Aids **15**(5): 629-33.
- Harris, N. L., E. S. Jaffe, et al. (1999). "World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997." J Clin Oncol **17**(12): 3835-49.
- Hoffmann, C., E. Wolf, et al. (2003). "Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma." Aids **17**(10): 1521-9.
- Hymes, K. B., T. Cheung, et al. (1981). "Kaposi's sarcoma in homosexual men-a report of eight cases." Lancet **2**(8247): 598-600.
- Ives, N. J., B. G. Gazzard, et al. (2001). "The changing pattern of AIDS-defining illnesses with the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a London clinic." J Infect **42**(2): 134-9.
- Kaplan, L. D., D. J. Straus, et al. (1997). "Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human

immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group." N Engl J Med **336**(23): 1641-8.

Kersten, M. J. and R. H. Van Oers (2001). "Management of AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas." Drugs **61**(9): 1301-15.

Kirk, O., C. Pedersen, et al. (2001). "Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy." Blood **98**(12): 3406-12.

Knowles, D. M., G. A. Chamulak, et al. (1988). "Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The New York University Medical Center experience with 105 patients (1981-1986)." Ann Intern Med **108**(5): 744-53.

Lascaux, A. S., F. Hemery, et al. (2005). "Beneficial effect of highly active antiretroviral therapy on the prognosis of AIDS-related systemic non-Hodgkin lymphomas." AIDS Res Hum Retroviruses **21**(3): 214-20.

Ledergerber, B., A. Telenti, et al. (1999). "Risk of HIV related Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma with potent antiretroviral therapy: prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study." Bmj **319**(7201): 23-4.

Levine, A. M., L. Seneviratne, et al. (2000). "Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma." Blood **96**(13): 4084-90.

Ling, S. M., M. Roach, 3rd, et al. (1994). "Radiotherapy of primary central nervous system lymphoma in patients with and without human immunodeficiency virus. Ten years of treatment experience at the University of California San Francisco." Cancer **73**(10): 2570-82.

Little, R. F., S. Pittaluga, et al. (2003). "Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology." Blood **101**(12): 4653-9.

Little, R. F., R. Yarchoan, et al. (2000). "Systemic chemotherapy for HIV-associated lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy." Curr Opin Oncol **12**(5): 438-44.

Louie, J. K., L. C. Hsu, et al. (2002). "Trends in causes of death among persons with acquired immunodeficiency syndrome in the era of highly active antiretroviral therapy, San Francisco, 1994-1998." J Infect Dis **186**(7): 1023-7.

Lukawska, J., C. Cottrill, et al. (2003). "The changing role of radiotherapy in AIDS-related malignancies." Clin Oncol (R Coll Radiol) **15**(1): 2-6.

- Mackall, C. L. (2000). "T-cell immunodeficiency following cytotoxic antineoplastic therapy: a review." Stem Cells **18**(1): 10-8.
- Matthews, G. V., M. Bower, et al. (2000). "Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy." Blood **96**(8): 2730-4.
- Mbulaiteye, S. M., R. J. Biggar, et al. (2003). "Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS." J Acquir Immune Defic Syndr **32**(5): 527-33.
- Mocroft, A., C. Katlama, et al. (2000). "AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study." Lancet **356**(9226): 291-6.
- Newell, M. E., J. F. Hoy, et al. (2004). "Human immunodeficiency virus-related primary central nervous system lymphoma: factors influencing survival in 111 patients." Cancer **100**(12): 2627-36.
- Pels, H., H. Schulz, et al. (2003). "Treatment of CNS lymphoma with the anti-CD20 antibody rituximab: experience with two cases and review of the literature." Onkologie **26**(4): 351-4.
- Ratner, L., J. Lee, et al. (2001). "Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy." J Clin Oncol **19**(8): 2171-8.
- Sparano, J. A. (2001). "Clinical aspects and management of AIDS-related lymphoma." Eur J Cancer **37**(10): 1296-305.
- Vaccher, E., M. Spina, et al. (2001). "Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma." Cancer **91**(1): 155-63.
- Watkins, E. B., P. Findlay, et al. (1987). "Enhanced mucosal reactions in AIDS patients receiving oropharyngeal irradiation." Int J Radiat Oncol Biol Phys **13**(9): 1403-8.
- Wilde, J. T., C. A. Lee, et al. (2002). "The incidence of lymphoma in the UK haemophilia population between 1978 and 1999." Aids **16**(13): 1803-7.

## 8. DANK UND WIDMUNG

Ich möchte allen, die mir die Arbeit an meiner Dissertation ermöglichten und erleichterten, ganz herzlich danken:

- PD Dr. med. I .Ciernik, Chefarzt Radio-Onkologie im Ospedale San Giovanni in Bellinzona, der mich für die Arbeit motivierte und sich immer Zeit für Besprechungen und Fragen genommen hatte
- Prof. Dr. med. U.M. Lütolf, der Direktor der Klinik für Radio-Onkologie, der mir die Arbeit an der Dissertation ermöglichte
- Prof. B. Seifert vom Institut für Sozial- und Präventivmedizin, der mich in den statistischen Analysen unterstützte
- Meinen Eltern für die Finanzierung der Ausbildung
- Meiner Freundin, Dr. med. Bettina Töndury, die mich immer wieder ermutigte und motivierte wenn ich zweifelte an der Fertigstellung der Dissertation
- Regula Töndury und Dr. med. G.D. Töndury, die mich jeweils an den gemütlichen und kulinarischen Sonntagabenden zum definitiven Abschliessen meiner „Pflicht“ ermutigt haben
- Dr. med. Konstantin Dedes, der mir mit grosser Leichtigkeit immer meine kleinen Probleme beantworten konnte
- Christian Kaufmann und Martin Hauser, die mir beim Layout der Dissertation geholfen haben

## 9. LEBENS LAUF

### **Mathias Andreas Dolder von Hauptwil-Gottshaus / TG**

28.11.1974	Geboren in Zürich
1982-1988	Primarschule in Urdorf
1988-1992	Bezirksschule Mutschellen
1992-1997	Kantonsschule Baden (Matura Typus C)
1997-2003	Medizinstudium an der Universität Zürich
10/2003	Staatsexamen an der Medizinischen Fakultät, Universität Zürich
2004-2006	Assistenzarzt Innere Medizin, Kantonsspital Glarus, inkl. 6 Monate Rotation auf der Anästhesie, Universitätsspital Zürich
ab 2006	Assistenzarzt Innere Medizin, Universitätsspital Zürich